

# Фармацевтична розробка як гарантія якості та безпеки лікарського засобу

---

ОСАДЧЕНКО С.М.,

К.Ф.Н.

КИЇВ



# Важливі документи ІСН

**Q1 Стабільність**

**Q2(R1) Валідація аналітичних методик**

**Q3A(R2) Домішки в нових субстанціях**

**Q5 Якість біотехнологічних препаратів**

**Q6A Специфікації: методи випробувань і критерії прийнятності**

**Q8 Фармацевтична розробка**

**Q9 Управління ризиками якості**

**Q10 Система якості**

**M4 Загальний технічний документ (структура реєстраційного досьє)**

# Матеріали реєстраційного досьє повинні ґрунтуватись на:

отриманих і представлених наукових знаннях (але не на об'ємах зібраних даних), які формують базу для реєстраційного досьє (РД), обґрунтованого з наукової точки зору (ICH Q8, R2) і загальній оцінці ризиків (ICH Q9), які необхідні для його оцінки з боку регуляторних органів

в будь-якому РД мають бути представлені відповідні дані, які доводять, що ці знання ґрунтуються на надійних наукових принципах.

- **Якість** (відповідність ЛЗ своєму призначенню) не може бути перевірена в ГЛЗ, якість має бути закладена при розробці.

*«Якість цілеспрямовано «вбудовується» в препарат, а не тестується»*

(ICH Steering Committee, 18 November 2004.  
Pharmaceutical Development Q8)

**Якість** — це втілення безпеки та ефективності ЛЗ в його фізичних, хімічних, біологічних і мікробіологічних характеристиках, які повинні знаходитись в належних межах, діапазоні або мати належний розподіл, тобто відповідати тим параметрам, які:

- 1) були встановлені в рамках усесторонніх доклінічних та клінічних випробувань;
- 2) були надані йому в ході однорідного та відтворюваного промислового процесу виробництва;
- 3) зберігаються протягом визначеного часу.

## Розробка лікарських засобів повинна ґрунтуватись на декількох складових:

- на загальному методологічному підході до ФР (ICH Q8);
- на вимогах до якості ЛЗ;
- на медико-біологічних вимогах до ЛЗ;
- на **принципах і правилах забезпечення якості**, зокрема - GMP;
- **на сучасному науковому рівні знань**, який може включати результати власних фундаментальних досліджень та дані літератури;
- на вичерпній інформації про діючу речовину, яка викладена в Drug Master File (DMF);
- на широкому асортименті допоміжних речовин і **науковому підході до їх застосування**.

# Фамацевтична розробка в ЄС

- вперше була передбачена в структурі РД згідно Додатку до Директиви ЄС 75/318/ЄС (п.4, частина 2, розділ А)
- вимоги до ФР були викладені в Настанові 3AQ1a Development pharmaceuticals and process validation («Фармацевтична розробка і валідація процесу») – об'єктами розробки були компоненти препарату (діюча речовина і допоміжні речовини), склад і упаковка
- замість наукової інформації про розробку виробничого процесу іноді вимагались відомості про його валідацію
- CPMP/QWP/155/96 Note for Guidance on Development Pharmaceuticals («Керівні вказівки по фармацевтичній розробці», 1998) – обґрунтування виробничого процесу розглядається як частина ФР; введені вимоги до розробки трансдермальних пластирів, дозованих ЛЗ для інгаляцій під тиском, порошків сухих для інгаляцій.
- в 2000 р. – Додаток до цього документу CPMP/QWP/054/98 Decision Trees for the Selection of Sterilisation Methods. Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/98) («Схема рішень для вибору методів стерилізації. Додаток до керівних вказівок по ФР (CPMP/QWP/155/98)».. В 2002р. – опублікований НД STD, розроблений в рамках процесу гармонізації ICH



2005 р. Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (ICH): ***Настанова ICH Q8 «Pharmaceutical development» (Фармацевтична розробка).***

ICH Q8 - наріжний камінь реєстраційного досьє ЛЗ (CTD-досьє).

Ключове положення Настанови ЄС з фармацевтичних досліджень (Development Pharmaceuticals), основа Q8: ***«Якість не може бути вкладена в продукт шляхом його тестування після завершення виробничого циклу, - вона повинна бути «вбудована» (built in) в нього, починаючи з концепції проекту і протягом всіх етапів розробки і виробництва».***

**Мета Настанови ICH Q8 – надання вмісту розділу 3.2.P.2 (Фармацевтична розробка) для лікарських препаратів в форматі Згального Технічного Документу ICH M4 (CTD-досьє).**

## Фармацевтична розробка (pharmaceutical development)

це комплексні експериментальні дослідження, направлені на наукове обґрунтування складу ГЛЗ в конкретній лікарській формі, виробничого процесу і його контролю, вибору пакувальних матеріалів, а також на вивчення фізико-хімічних, біологічних і мікробіологічних властивостей; такі дослідження слід проводити протягом життєвого циклу препарату з метою створення якісного ЛЗ, його реєстрації і забезпечення якості при серійному виробництві.

[CPMP/QWP/155/96 Note for Guidance on Development Pharmaceuticals;](#)

[CPMP/QWP/054/98 Decision Trees for the Selection of Sterilisation Methods. Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals \(CPMP/QWP/155/98\);](#)

[CPMP/BWP/328/97 Development Pharmaceuticals for Biotechnological and Biological Products – Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals \(CPMP/QWP/155/96\);](#)

[3AQ9a Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Products ;](#)

[CPMP/CVMP/QWP/115/95 Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products ;](#)

[3AQ9a и CPMP/CVMP/QWP/115/95 переглянуті і об'єднані в Настанову CHMP/QWP/396951/06 Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Products](#)

**Мета фармацевтичної розробки** — створити препарат відповідної якості і обґрунтувати процес його виробництва, щоб постійно випускати продукцію з заданими функціональними характеристиками.

**✓ У відповідності з Настановою ІСН Q8 якість не може бути повністю перевірена в препаратах; якість необхідно закласти при розробці і забезпечити при виробництві.**

- ✓ загальний методологічний підхід до фармацевтичної розробки, прийнятий на теперішній час в світі, стандартизований в Настанові ІСН Q8 «Pharmaceutical Development» та доповнений і конкретизований в окремих Настановах з якості, наприклад, в:
- Настанові по лікарським засобам з модифікованим вивільненням (А – оральні лікарські форми, В – трансдермальні лікарські форми),
  - Настанові з фармацевтичної якості інгаляційних і назальних препаратів,
  - Настанові з якості рослинних лікарських засобів,
  - Настанові по матеріалах з пластику для первинної упаковки та інших настановах.

**ICH Q8 /СТ-Н 42-3.0:2011  
Фармацевтична розробка**

**ICH Q9/СТ-Н 42-4.2:2011  
Система управління  
ризиками**

**Концепція  
забезпечення якості  
ЛЗ ґрунтується на  
оцінці ризиків**

**ICH Q10/СТ-Н 42-4.3:2011  
Фармацевтична система  
якості**

**ICH Q11 Development and  
Manufacture of Drug  
Substances (Розробка і  
Виробництво діючих  
речовин (хімічного/  
біологічного походження)**

*Розробка гармонізованої системи якості, яка застосовується протягом усього життєвого циклу препарату з акцентом на інтегрований підхід до управління якістю на основі ризиків та наукового підходу*

- ▶ **Q8:** Pharmaceutical Development (Фармацевтична Розробка)
- ▶ **Q8 (R2):** Pharmaceutical Development Revision (Фармацевтична Розробка, перегляд)
- ▶ **Q9:** Quality Risk Management (Управління Ризиками, Якість)
- ▶ **Q10:** Pharmaceutical Quality System (Фармацевтична Система Управління Якістю)
- ▶ **Q11:** Development and Manufacture of Drug Substances (chemical/biological entities) (Розробка і Виробництво діючих речовин (хімічного / біологічного походження))

**ICH Q9, разом з “Pharmaceutical development” (ICH Q8) і “Quality systems” (ICH Q10), дає можливість переглянутої, оптимізованої та менш обмежувальної регуляторної політики:**

- **Яка ґрунтується на наукових знаннях**
- **Дає можливість безперервного покращення**
- **Забезпечує більшу прозорість та ефективність**
- **Акцентована на аспектах, які дають більше користі пацієнтам**
- **Покращує взаємодію між пвиробниками та компетентними органами на основі довіри**

**Ці можливості слід використовувати**

## Фармацевтична Розробка- Q8(R2):

- Описує наукові підходи та підходи на основі ризиків для препарату і розробки технології
- Вводить концепції простору дизайну і гнучкого регуляторного підходу
- Вводить концепцію якості через дизайн (Quality by Design (QbD)) і дає приклади QbD і простору дизайну

## Управління Ризиками, які пов'язані з якістю– Q9

- Описує систематичний процес для оцінки, контролю, комунікацій і огляду ризиків, які стосуються якості
- Застосовується протягом усього життєвого циклу продукту: розробка, виробництво і розподіл
- Включає принципи, методології і приклади інструментів для управління ризиками, які стосуються якості
- Оцінка ризиків, стосовно якості повинна:
  - ґрунтуватись на наукових знаннях
  - бути пов'язана с захистом пацієнта
  - розповсюджуватись на весь життєвий цикл продукту

## Фармацевтична Система Якості - Q10

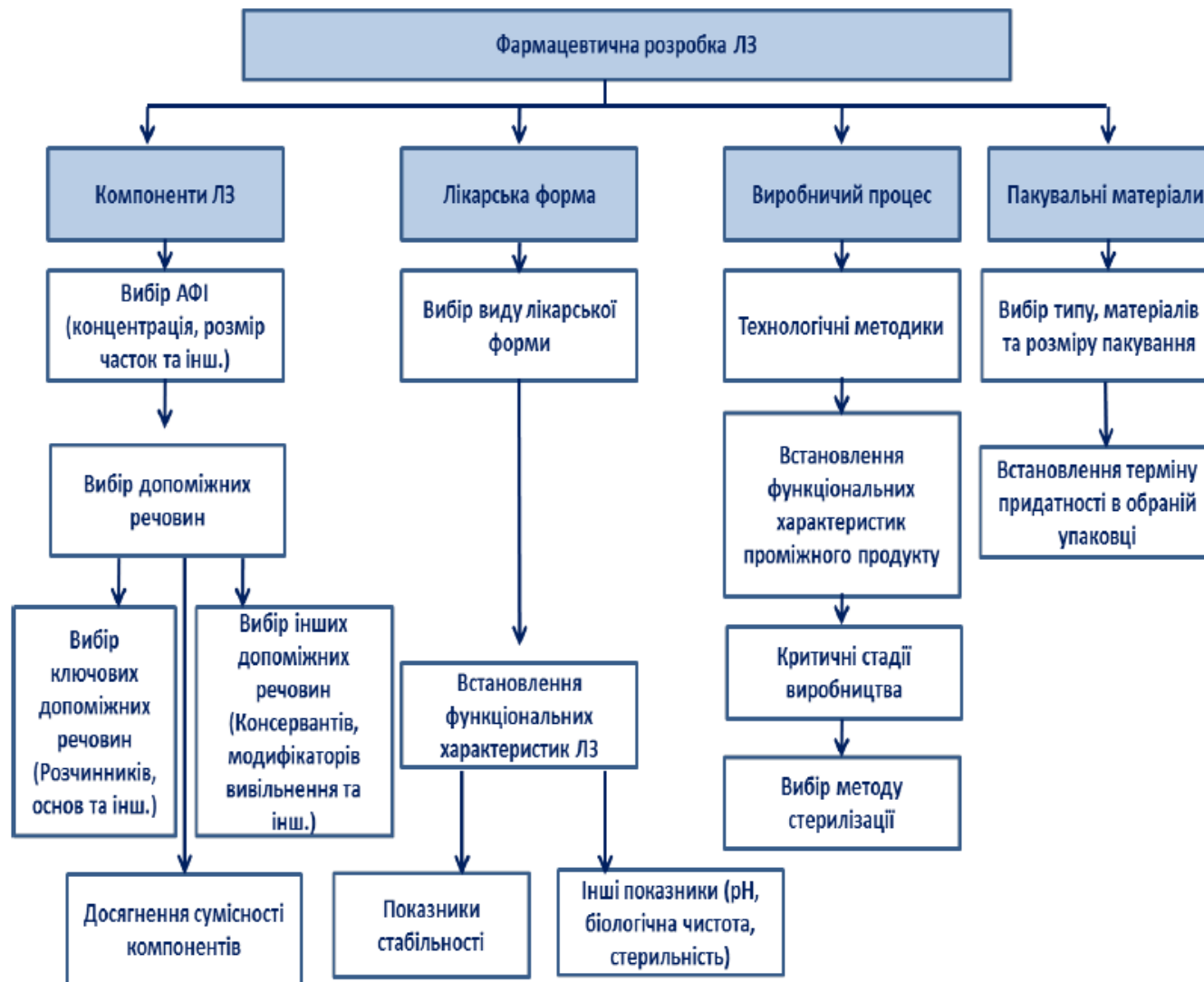
- Описує ключові системи, які полегшують встановлення і підтримку в стані контролю за виконанням процесу і якістю продукту
  - Полегшує безперервне покращення
  - Застосовна до діючих речовин і до препарату протягом всього життєвого циклу
- Належна фармацевтична розробка (Q8R(2)) у поєднанні з **робасною** PQS (Q10) дає можливість гнучкого регуляторного підходу. Релевантні елементи PQS включають системи для:
- відслідковування тенденцій якості продукту
  - підтримку та оновлення моделей за необхідності
  - верифікує зсередини, що зміни в технології успішні

# Розробка композиції

	ICH Q8(R2) – Заходи, які пов’язані з фармацевтичною розробкою	ICH Q9 – QRM Заходи, які пов’язані з ICH Q9 – QRM	Зв’язані інтегральні заходи ICH Q10 – PQS
<b>Quality Target Product Profile (QTPP)</b> <b>Цільовий по Якості Профіль Продукту</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Клінічні та доклінічні дослідження на діючій речовині: біодоступність, PK/PD, та безпека</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неформальні и формальні визначення потреб пацієнта і ризиків лікування даним препаратом</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Робота з знаннями/ Попередні знання (релевантна інформація для виникнення знань, оцінка ризиків і підтримка DOE (плану експериментів))               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Лабораторні журнали</li> <li>- Звіти з розробки</li> <li>- і.т.д...</li> </ul> </li> </ul>
<b>Пре-формуляційні дослідження</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Характеризація діючої речовини (фізичні властивості)</li> <li>• Хімічна стабільність діючої речовини,</li> <li>• деградація і потенційні взаємодії в формуляції</li> <li>• Розробка аналітичних методик</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Визначення моделей виникнення невідповідностей і факторів ризику фізичної та хімічної стабільності субстанції</li> </ul>	
<b>Скринінг формуляцій</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сумісність допоміжних речовин</li> <li>• Розробка методики розчинення</li> <li>• Скринінг DOEs (планів експериментів)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Визначення моделей виникнення невідповідностей і факторів ризику для взаємодії з допоміжними речовинами</li> </ul>	
<b>Оптимізація і вибір формуляції</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Визначення властивостей допоміжних і діючих речовин і їх характеристик</li> <li>• DOEs (плани експериментів) для визначення кількостей допоміжних речовин у формуляції</li> <li>• Стабільність препарату і умови зберігання</li> <li>• Розробка IVIVC (in vitro in vivo correlation), моделі кореляції «in vitro» параметрів і «in vivo» призначення</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Можливості формальної оцінки ризиків</li> </ul>	



# Блок-схема фармацевтичної розробки



# Quality target product profile — QTPP

На початку ФР повинен бути визначений цільовий профіль якості ЛЗ (quality target product profile — QTPP) – це попередній набір показників якості ЛЗ, який повинен бути досягнутий для гарантії необхідної якості з урахуванням безпеки і ефективності визначеного ЛЗ.

# Цільовий профіль якості нового препарату (ЦПП)

Цільовий профіль препарату (ЦПП) – основа розробки нового препарату –  
включає вибір:

- лікарської форми і шляху введення
- сили дії
- характеристик вивільнення ДР і фармакокінетичних характеристик, відповідних до розроблюваної лікарської форми

Склад ЛЗ і метод його виробництва розробляються експериментально

Підбір пакувального матеріалу і розробка пакувально-закупорювальної системи (і пристрою доставки, якщо застосовується).

Термін придатності і умови зберігання - за результатами випробувань стабільності

ЦПП буде встановлений в результаті клінічних досліджень з метою досягнення необхідної якості, яка гарантує безпеку і ефективність ЛЗ

Якщо АФІ та ГЛЗ розробляються і виробляються однією компанією. Специфікації на АФІ вже включають вимоги користувача на додаток до загальних фармакопейних критеріїв

## 3.2.P.2 – Фармацевтична розробка

### 3.2.P.2.1. Компоненти лікарського препарату:

#### 3.2.P.2.1.1. Діюча речовина

#### 3.2.P.2.1.2. Допоміжні речовини

### 3.2.P.2.2. Лікарський препарат:

#### 3.2.P.2.2.1. Розробка складу

#### 3.2.P.2.2.2. Надлишки

#### 3.2.P.2.2.3. Фізико-хімічні та біологічні властивості

#### 3.2.P.2.3. Розробка виробничого процесу

#### 3.2.P.2.4. Система контейнер/закупорювальний засіб

#### 3.2.P.2.5. Мікробіологічні властивості

#### 3.2.P.2.6. Сумісність

Q6A, Q6B, Q8(R2)

## Фармацевтична розробка включає:

### Відомості про компоненти лікарського засобу:

- **Діюча речовина (речовини) (ДР):** ідентифікація, фізико-хімічні та біологічні властивості (розчинність, вміст вологи, розмір часток, властивості кристалів, біологічна активність, біодоступність, стабільність (ICH-Q1), сумісність (ДР-ДР);
- **допоміжні речовини:** концентрація, характеристики, які впливають на стабільність, біодоступність, технологічність; сумісність між собою, безпека.

### Відомості про розробку технологічного процесу:

- параметри технологічного процесу;
- опис рецептур і складу;
- вибір обладнання;
- критичні параметри виробництва, які необхідно контролювати;
- методи стерилізації;
- пакувальні матеріали;
- особливості технології виробництва зразків для клінічних випробувань;
- характеристики стійкості процесу;
- ризики пов'язані з якістю та інш.

### Відомості про систему герметизації/упаковки:

- вибір системи;
- вибір матеріалів для первинної упаковки;
- сумісність матеріалів упаковки з лікарською формою;
- відтворюваність точної дози (дозуючий пристрій) та інш.

# Компоненти ЛЗ (будь-якого в т.ч. генерика/гібрида)

## АФІ

Первинним етапом фармацевтичної розробки є вибір діючої речовини. Цей вибір необхідно обґрунтувати з використанням експериментальних та/або наукових літературних даних.

Необхідно провести дослідження можливих взаємодій АФІ та допоміжних речовин в запропонованій лікарській формі, як на стадії виробництва, так і в процесі зберігання протягом всього терміну придатності ГЛЗ.

В залежності від складу лікарської форми між АФІ та допоміжними речовинами може відбуватись взаємодія, при якій утворюються різні види зв'язків (Ван-дер-Ваальса, водневі, ковалентні) або сполук (включення, комплекси). Характер таких взаємодій може змінювати біодоступність діючої речовини, рівень її концентрації в біологічних рідинах, що у підсумку може вплинути на терапевтичну ефективність препарату.

У випадку з комбінованими лікарськими засобами необхідно надати матеріали досліджень щодо взаємодії АФІ між собою.

При виборі потрібної поліморфної модифікації (а вона характерна для 98% всіх діючих речовин), слід пам'ятати, що поліморфи можуть відрізнятись між собою в десятки разів по розчинності, технологічності, біодоступності та стабільності.

Для АФІ, які мають в молекулі асиметричний центр, необхідно визначитись, в якій формі буде використовуватись субстанція: в формі індивідуального енантіомера, рацемата (еквімолярної суміші енантіомерів) або нееквімолярної суміші енантіомерів.

Незалежно від формату представлення даних про АФІ, виробник ГЛЗ повинен продемонструвати, що АФІ конкретного виробника «підходить» для індивідуального ГЛЗ

### 3.2.P.2 Фармацевтична розробка

- вибір АФІ, його характеристики повинні відповідати очікуваній меті;
- необхідно обґрунтувати основні фізико-хімічні характеристики, які можуть вплинути на функціональні характеристики ЛЗ з урахуванням обраної ЛФ та шляху введення;
- всі критичні параметри АФІ для якості ЛЗ необхідно контролювати за встановленими критеріями прийнятності

# Допоміжні речовини

Допоміжні речовини необхідно розглядати як своєрідні транспортні носії АФІ, які утворюють з ним єдину систему, властивості якої визначені та направлені на забезпечення необхідної терапевтичної ефективності ГЛЗ.

Слід пам'ятати, що допоміжні речовини можуть змінювати хімічні, фізико-хімічні, біологічні властивості, як АФІ, так і ГЛЗ вцілому.

Вибір допоміжних речовин при фармацевтичній розробці повинен проводитись з урахуванням наступних вимог:

- відсутність токсичної дії;
- відсутність або заздалегідь передбачувана взаємодія з АФІ;
- забезпечення необхідної фармакологічної дії АФІ з урахуванням його фармакокінетики;
- технологічність;
- відсутність взаємодії з матеріалами первинної упаковки і технологічним обладнанням;
- позитивний вплив на органолептичні властивості ЛЗ;
- відповідність за показниками хімічної та мікробіологічної чистоти;
- стабільність



**Фармацевтична розробка** нових лікарських засобів включає в себе **пошук** нових фармакологічно активних речовин, з наступним **вивченням** їх лікарських **властивостей**, а також **доклінічні дослідження**.

**Мета фармацевтичної розробки**

*Створити **продукт** з високою якістю та відповідний виробничий **процес**, який забезпечить клінічну дію продукту, передбачену його дизайном.*

- Трудомісткий та високовартісний процес
- Приймають участь представники багатьох професій (хіміки, фармакологи, токсикологи, лікарі-клініцисти, біологи, біотехнологи та інш.)
- Дослідження не завжди успішні

**Основні напрямки пошуку нових ЛЗ:**

- Емпіричне вивчення БАР, метод «спроб і помилок» (скринінг)
- Модифікація структур існуючих ЛЗ
- Цілеспрямований синтез (синтез нових молекул (структур) з передбачуваною активністю)
- Виявлення нових властивостей у відомих ЛЗ шляхом спостереження за їх дією на різноманітні системи (антитромботична активність аспірину)
- Створення композицій комбінованих препаратів

## Основні етапи розробки і створення ЛЗ

Наукова ідея і її обґрунтування (виходячи з потреб охорони здоров'я)



Синтез або інші способи отримання субстанції (активного фармацевтичного інгредієнту)



Розробка технології виробництва субстанції (активного фармацевтичного інгредієнту)



Розробка методів аналітичного контролю субстанції та інші доклінічні небіологічні дослідження



Доклінічні біологічні дослідження субстанції



Оформлення документації та реєстрація АФІ

# Основні етапи розробки і створення ЛЗ



## Створення діючої речовини (хімічна розробка)

- Встановлення структури АФІ
- Вивчення фізико-хімічних характеристик
- Вивчення профілю супровідних домішок
- Стандартизація (розробка методів контролю якості та їх валідація)
- Випробування стабільності (встановлення терміну зберігання/терміну переконтролю та умов зберігання)
- Розробка оптимальних методів отримання (синтезу, виділення і т. п.) та лабораторного регламенту
- Розробка технології дослідно-промислового виробництва (дослідно-промислові серії) та її оптимізація

- **Знання фізико-хімічних властивостей, які здатні впливати на функціональні характеристики продукту і можливість його виробництва**
- **Оцінка сумісності АФІ з допоміжними речовинами**
- **Оцінка сумісності усіх АФІ якщо продукт містить більше ніж один АФІ**
- **Розробка стандартних схем для прийняття рішень про критичність у відношенні до характеристик АФІ (поліморфізм, розмір часток та інш.)**

# Створення лікарської форми (фармацевтична розробка)

## ЗАВДАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ

- **Наукове обґрунтування вибору раціональної лікарської форми**
- **Розробка складу і його обґрунтування**
- **Стандартизація**
- **Дослідження стабільності (встановлення терміну і умов зберігання)**
- **Розробка оптимальної технології дослідно-промислового виробництва**
- **Визначення факторів і характеристик, які є критичними для якості продукту (які необхідні при управлінні ризиками при серійному виробництві)**

# Створення лікарської форми (фармацевтична розробка)

## ВИМОГИ ДО ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

- **Повинні бути дозволені до застосування в складі ЛЗ**
- **Повинні бути стандартизовані і відповідати по якості фармакопейним вимогам**
- **Повинні бути сумісні з діючою речовиною/речовинами**
- **Повинні бути обґрунтовані у складі лікарського засобу у відповідності до технологічного призначення у адекватних кількостях**

# ПІДХОДИ ДО ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ГЕНЕРИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

- Розробка та виведення на ринок генеричних препаратів дозволяє збільшити доступність лікарських засобів, як з точки зору можливості вибору, так і з точки зору ціни.
- Проте, при цьому пацієнт має бути впевненим і точно знати, що він отримує ліки-копію, при чому така копія за ефективністю, безпекою і якістю повністю відповідає оригіналу (інноваційному або референтному препарату).
- Досягнути цієї мети можна в єдиний спосіб - провести фармацевтичну розробку генеричного препарату в повній відповідності до вимог регуляторних органів.



# ПІДХОДИ ДО ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ГЕНЕРИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Фармацевтична розробка  
генериків проводиться з метою  
доведення того, що:

компонентний склад препарату оптимальний

специфікації якості АФІ та допоміжних речовин обґрунтовані і в них включені ті показники якості, які можуть вплинути на ефективність та безпеку ГЛЗ

розроблена належна лікарська форма

технологічний процес належним чином обраний та оптимізований

показники якості, які включені в специфікацію при випуску препарату і протягом терміну придатності, обґрунтовані

визначені методи оцінки ефективності та безпеки, які однозначно доводять еквівалентність оригінальному препарату

досліджені ризики, які пов'язані з даним ЛЗ і процесом його виробництва

# Інноваційний (оригінальний) і генеричний препарати

## Оригінальний ЛЗ

Цільовий профіль препарату (ЦПП) – основа розробки нового препарату – включає вибір:

- лікарської форми і шляху введення
- сили дії
- характеристик вивільнення ДР і фармакокінетичних характеристик, які відповідають лікарській формі, яка розробляється

Склад ЛЗ та метод його виробництва розробляються експериментально

Підбір пакувального матеріалу і розробка пакувально-закупорювальної системи (і пристрою доставки, якщо застосовується)

## Генеричний ЛЗ

ЦПП – з даних про оригінальний (референтний) препарат

Якісний склад оригінального ЛЗ відомий з загальнодоступних джерел і метод виробництва, як правило, визначається складом і лікарською формою

Відомі якісні характеристики матеріалів первинної упаковки

# Інноваційний (оригінальний) і генеричний препарати

<b>Оригінальний ЛЗ</b>	<b>Генеричний ЛЗ</b>
<p>Термін придатності та умови зберігання - за результатами випробувань стабільності</p>	<p>Відома інформація по терміну придатності і умовам зберігання</p>
<p>ЦПП буде встановлений в результаті клінічних досліджень з метою досягнення необхідної якості, яка гарантує безпеку і ефективність ЛЗ</p>	<p>ЦПП буде отриманий шляхом демонстрації фармацевтичної еквівалентності та біоеквівалентності по відношенню до референтного препарату</p>
<p>АФІ и ГЛЗ, як правило, розробляються і виробляються однією компанією. Специфікації на АФІ вже включають вимоги користувача як доповнення до загальних фармакопейних критеріїв</p>	<p>Виробники генеричного ГЛЗ закупають АФІ у іншого виробника і повинні розробити специфікації для АФІ (вимоги виробника), які доповнюють фармакопейні специфікації</p>

# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ РОЗРОБЦІ ГЕНЕРИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

## Дослідження складу

- Після встановлення якісного складу допоміжних речовин в референтному препараті, окремі допоміжні речовини повинні бути визначені кількісно. Вивчення профілей розчинення лабораторних серій з різним вмістом допоміжних речовин на відповідність референтному препарату – кращий метод вибору кінцевої композиції.
- Провести стресові випробування кінцевої композиції ЛЗ для визначення критичних параметрів якості і встановлення попередніх критеріїв прийнятності для їх контролю.
- Необхідно обґрунтувати будь-які надлишки в процесі виробництва, незалежно від того чи містяться вони в кінцевому ГЛЗ.
- Визначити і обґрунтувати будь-які особливості дизайну ЛЗ (наприклад, лінія розлому на таблетці, надлишки АФІ, захист від підробки)

# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ РОЗРОБЦІ ГЕНЕРИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

## Мікробіологічні властивості

Мікробіологічні властивості лікарського засобу слід розглядати відносно, наприклад:

- огрунтування необхідності визначення меж мікробного забруднення для нестерильних ЛФ;
- вибору і ефективності антимікробних консервантів, або антимікробної активності антибактеріальних ЛЗ;
- для стерильних лікарських засобів – цілісності пакувально-закупорювальної системи для захисту від мікробіологічного забруднення.

# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ РОЗРОБЦІ ГЕНЕРИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

## Дослідження сумісності

- Для визначення потенційних продуктів взаємодії між АФІ та окремими допоміжними речовинами в композиції необхідно провести одноразові стресові випробування.
- При дослідженнях стабільності проводять контроль продуктів розкладу, які, потенційно можуть утворюватись в процесі виробництва і зберігання.
- Для ЛЗ з фіксованою комбінацією необхідно додатково підтвердити сумісність АФІ один з одним.
- Повинна бути представлена інформація про сумісність розчинників для ресуспендування або про сумісність дозуючих пристроїв.
- Необхідно надати дані про ресуспендування чи розчинення ЛЗ, які отримані в результаті досліджень стабільності, для встановлення термінів придатності.



# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ РОЗРОБЦІ ГЕНЕРИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

## Специфікації на ГЛЗ

- Якщо на момент реєстрації недостатньо даних для встановлення специфікації на ГЛЗ, можна на обмежений період часу, встановити проміжну специфікацію. Необхідність такої специфікації має бути обгрунтована. Заявник повинен включити в післяреєстраційні зобов'язання кількість серій ЛЗ або часові рамки застосування даних специфікацій.
- Для швидкорозчинних препаратів (АФІ 1 або 3 класу по БСК) при контролі однорідності від серії до серії достатньо використовувати одну точку відбору через або менше 30 хв (85%). В специфікації на ГЛЗ розчинення можна замінити на розпадання.
- Для повільно- або погано розчинних препаратів (АФІ 2 клас по БСК) необхідно застосовувати дві точки контролю – одну через 15 хв, іншу – через 30, 45 або 60 хв (85%).

# РОЗРОБКА ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА

## Вибір процесу

Одним з найважливіших етапів фармацевтичної розробки є  
**ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОЦЕС**

- Спосіб виробництва в значній мірі впливає на швидкість вивільнення АФІ з ЛФ та, як наслідок, на швидкість і ступінь його всмоктування. Навіть найпростіші технологічні операції, такі як порядок змішування розпушувачів, особливості процесів грануляції, змішування, пресування можуть суттєво вплинути на характер дії препарату.
- Виробничий процес повинен бути таким же, як і для референтного препарату, що зазвичай визначається з загальнодоступних джерел інформації.
- В більшості випадків виробничий процес можна встановити, виходячи з якісного складу ГЛЗ.
- Необхідно визначити всі критичні параметри процесу, контролювати і керувати ними для отримання кінцевого ЛЗ с заданою якістю.
- Розроблений технологічний процес буде основою гарантії того, що лікарський засіб має якість, яка відповідає його запланованому застосуванню.



Первинні серії повинні бути, щонайменше, пілотного масштабу, і повинні мати той же склад і бути в такій же упаковці, як і призначений для продажу ГЛЗ

### Дослідження біоеквівалентності та розчинення

Проводяться з використанням зразків з однієї і тієї ж первинної серії ГЛЗ.

Профіль розчинення генерика повинен бути подібним до профілю розчинення референтного препарату.

### Дослідження стабільності

Дві з трьох серій, повинні бути серіями, щонайменше, пілотного масштабу, а третя серія, якщо обгрунтовано, може бути меншого масштабу.

За можливості серії ГЛЗ повинні бути вироблені з різних серій АФІ.

### Проспективна валідація

Виробничий процес первинних серій повинен імітувати кінцевий процес і забезпечувати виробництво препарату з тією ж якістю і відповідно до тієї ж специфікації, яка призначена для продажу ГЛЗ.

**З результатів досліджень в процесі фармацевтичної розробки генериків має бути видно обгрунтоване рішення виробника відносно специфікацій та затвердження постачальників АФІ і допоміжних речовин, виробничої рецептури, технологічного процесу, специфікацій на ГЛЗ, термінів та умов зберігання препарату.**

**Фармацевтична розробка, яка проведена на належному рівні, дозволяє вивести на ринок генеричний препарат з рівнем ефективності та безпеки, як і у референтного препарату, прийнятною стабільністю та якістю, який може вироблятися серійно.**

*відрізняється від генеричних; для них результати власних доклінічних і клінічних досліджень вимагаються в таких випадках:*

- ЛЗ не підпадає під визначення «генеричного ЛЗ»;
- дослідження біодоступності не можуть бути застосовані для підтвердження біоеквівалентності;
- зміни діючої речовини,
- зміни в терапевтичних показаннях,
- зміни в дозуванні,
- зміни в лікарській формі або шляху введення у порівнянні з референтним препаратом

## Модуль 2 – генерики/гібриди

містить:

- загальне резюме з якості,
- огляди доклінічних і клінічних даних, в яких наявне обґрунтування того, що ЛЗ є генериком/гібридом;
- короткий опис домішок, які наявні в серіях ДР, а також в ГЛЗ (та, за можливості, продуктів розкладу, які виникають при зберіганні), разом з оцінкою таких домішок.

*У випадку відмінностей в ДР надаються додаткові дані, які доводять еквівалентність характеристик безпеки і ефективності різних солей, ефірів або похідних зареєстрованої ДР, якщо стверджується, що ЛЗ відноситься до генериків*

## **При реєстрації генериків, гібридів і при змінах, які потребують нової реєстрації, додаткові дані надаються в наступних випадках:**

**а) різних солей, ефірів, комплексів/похідних ДР (з тим же активним компонентом молекули) представляються**

➤ як доказ того, що не відбулось ніяких змін в ФК активного компоненту молекули,

➤ ФД

➤ та/або токсичності

(які можуть змінити профіль безпеки/ефективність (в іншому випадку розглядається нова діюча речовина));

**б) іншого шляху введення/ЛФ (для парентеральних ЛФ: внутрішньоартеріальний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, підшкірний шляхи введення є різними шляхами введення);**

**новий шлях введення; нова лікарська форма (той же шлях введення).**

**Надаються клінічні дані (безпека/ефективність), ФК, доклінічні (зовнішня, місцево-подразнююча дія) в залежності від наявних відмінностей;**

**в) різної сили дії при однаковому шляху введення/лікарської форми і нозології. Надаються дані з досліджень біодоступності;**

**г) супербіодоступності ЛС: ті ж самі інтервали між дозами, але зменшена доза, призначена для досягнення однакових концентрацій в плазмі/ крові як функція від часу. Достатньо представити результати досліджень біодоступності (розділ 5 CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1 або Настанови СТН МОЗ 427.1:2014);**

**г) діючі речовини в іншому співвідношенні/для іншої нозології або коли одна або більше ДР призначені для модифікованого вивільнення. Надаються результати порівняльних клінічних досліджень існуючих і нових співвідношень/режимів дозування, в т.ч. дослідження біодоступності.**

# Комбінації декількох діючих речовин (ДР) в одній лікарській формі у відповідності до законодавства називається «фіксованою комбінацією»

## Мета створення «фіксованих комбінацій» лікарських засобів:

- ❖ комбінація ДР, які застосовуються в одній схемі лікування, — ефект «прийом тільки 1 таблетки» (комбіновані антигіпертензивні препарати);
- ❖ одна ДР посилює дію іншої (наприклад, комбінація НПЗП і кофеїну);
- ❖ одна ДР знижує побічну дію іншої (наприклад, комбінація діуретиків і калійзберігаючих препаратів).

## При розробці комбінованого лікарського засобу (ЛЗ)

**Зверніть  
увагу!**

- ❖ При розробці комбінованого лікарського засобу з відомою ДР готується огляд літературних даних по кожній ДР і прогноз їх сумісної дії, складається фармакологічне обґрунтування можливості об'єднання молекул в одній лікарській формі.
- ❖ При цьому об'єм доклінічного вивчення залежить від мети створення фіксованої комбінації і вивченості ДР. Як і при доклінічних дослідженнях, об'єм клінічних досліджень комбінованих препаратів залежить від типу «фіксованої комбінації» і ступеню вивченості ДР, які входять до її складу.



Об'єм та дизайн доклінічних та клінічних досліджень, які необхідні для фіксованої комбінації буде залежати від наявних даних про окремі ДР, які будуть комбінуватися, а також від запланованого клінічного застосування.

❖ **Фіксовані комбінації не обмежуються певними нормативними вимогами - «тільки так, і не інакше», і можуть бути представлені у декількох різних варіантах:**

1. Фіксована комбінація ДР, які вже використовувались як монопрепарати в комбінованій терапії (може бути достньо результатів досліджень біоеквівалентності (БЕ) або літературних даних для підтвердження «добре вивченого медичного застосування» окремих ДР, які доповнені інформацією про їх сумісне застосування).
2. Фіксована комбінація ДР, зареєстрованих як монопрепарати але які не використовувались в комбінованій терапії (випадок, описаний в Наказі № 460).
3. Фіксована комбінація, в якій одна чи більше ДР не зареєстровані як монопрепарат (нова ДР):
  - Нова ДР в комбінації з однією або більше зареєстрованою/добре вивченою ДР (необхідні дані про нову ДР як доповнення до ситуації, яка описана в Наказі № 460)
  - Комбінація двох або більше нових ДР (повний об'єм досліджень, як окремих ДР, так і комбінації).

# ДЯКУЮ ЗА УВАГУ

к.ф.н. Осадченко С.М.  
ДП “Державний експертний центр МОЗ  
України”

---

[OSADCHENKO@DEC.GOV.UA](mailto:OSADCHENKO@DEC.GOV.UA)

044-202-17-00 (3100)